1933

Aus der Untersuchungs-Abteilung des W. G. Kerckhoff-Institutes und dem Konitzky-Stift der Stadt Bad-Nauheim (Chefarzt: Prof. Dr. Werner Lueg)

Lane Medical Library

Über Digilanid-Therapie bei Herzkranken

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

eingereicht von

Lore Nieten

approb. Ärztin

zu Bad-Nauheim

Druck von L. Schumacher in Berlin N 4

Sonderdruck
aus
„Therapie der Gegenwart“ 1935, Heft 6
Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien

Die erste Kunde von der Folia Digitalis stammt aus Irland, ihre Heilkraft soll zuerst von irischen Mönchen erkannt worden sein. Anfangs erfolgte die Anwendung in Salbenform. Die erste Überlieferung ist in keltischer Sprache geschrieben. Das Werk „Meddygon Middvai", in wallischer Sprache, stellt eine Sammlung alter Rezepte aus dem 5.—12. Jahrhundert dar und gibt viele an, in denen Digitalis vorhanden ist. Die erste Abbildung der Folia Digitalis zeigt das Kräuterbuch von Hieronymus Bock aus dem Jahre 1546. Der Name stammt von Leonhard Fuchsius. Paracelsus, der 1541 starb, kannte sie noch nicht. Gerarde und Parkinson, 1640, verwandten Digitalis als Expectorans und Brechmittel. Das unsterbliche Verdienst von Withering ist es, durch seine Schrift „An account of the Foxglove and of its Medical Uses", 1785, die Digitalis endgültig in die Therapie eingeführt zu haben. Ein Vorläufer ist allerdings Erasmus Darwin, ein Ahnherr des Charles Darwin, der sich über den diuretischen Effekt der Digitalis schon klar war.

Im Anfang des 19. Jahrhunderts geriet die Digitalistherapie wieder in Vergessenheit; man hatte keine einheitliche Droge, auch machte die Abgrenzung der therapeutischen von der toxischen Dosis den Ärzten Schwierigkeiten. Erst Wunderlich und Schönlein verwandten sie wieder, und in dem „Lehrbuch der Herzkrankheiten" von Bamberger, 1858, wird Digitalis als das erste und beste Mittel genannt. Traube war es, der als Kliniker den Wert der Digitalis in bezug auf die stärkere Leistung des Herzens erkannte. Der erst vor wenigen Jahren gestorbene Leipziger Pharmakologe Böhm, Schüler von Karl Ludwig, und Erforscher des Curare, unternahm die erste pharmakologische Untersuchung mit der Digitalis und stellte vor allem ihre kontraktionsverstärkende Wirkung auf das Herz fest. Schmiedeberg verdanken wir die grundlegenden Feststellungen über die Chemie der Digitalisstoffe; er nahm an, daß es sich um 7—8 Körper handele, von denen er das Digitoxin als den wirksamsten ansprach; außerdem wurden Digitonin, Digitalin und Digitalein angenommen.

Durch die Isolierung reiner Glukoside war es erst möglich, die Digitaliswirkungen im einzelnen und quantitativ pharmakologisch zu erfassen. So unterscheidet man heute folgende Hauptwirkungen der Digitalis auf das Herz:

1. Die positiv tonotrope, d. h. die Wirkung auf den Spannungsgrad in Ruhe und die inotrope Wirkung, die Spannungszunahme des Herzmuskels in der Systole; von der ersteren hängt das Ausmaß der Diastole ab, von der letzteren die Vollständigkeit der Systole.
2. Die chronotrope Wirkung, die auf die Rhythmik des führenden reizerzeugenden Apparates.

3. Die bathmotrope Wirkung, die auf die Anspruchsfähigkeit des motorisch erregbaren Endapparates im Herzen.
4. Die dromotrope Wirkung, die auf die Geschwindigkeit der Reizleitung.

Die extrakardialen Wirkungen der Digitalis sind für die Therapie nicht minder wertvoll als die kardialen. Doch sind diese noch nicht endgültig geklärt. Nach der Ansicht Lendles, er stützt sich hier auch auf die Untersuchungen von Weese, hat die neuere experimentelle Digitalisforschung zwar vielseitige extrakardiale Wirkungen feststellen können, die sich für die praktische Therapie aber nicht ausnutzen lassen. „In therapeutischer Dosierung kann höchstens von einer Mitbeteiligung extrakardialer Wirkungsfaktoren gesprochen werden. Das Herz bindet selbst nur den geringsten Teil der zugeführten Glykoside und speichert sie nicht erschöpfend im früher angenommenen Sinne. Die spezifische Herzwirkung beruht daher auf einer größeren Empfindlichkeit dieses Organs im Gegensatz zu den übrigen Organen der Peripherie."

Dagegen stehen die Ansichten Rothlins, der in seinen Untersuchungen zeigen konnte, daß das Herz eine besondere Affinität zu den Digitalis-Glykosiden hat, diese aus dem Blut anzieht, um sie aufzuspeichern, weit über die Konzentration in der umgebenden Lösung hinaus. So kommt es bei der Digitalis je nach dem verwandten Glykosid zu einer schwächeren oder stärkeren Kumulation. Das Strophanthin wird hingegen vom Herzen lange nicht in dem Maße gespeichert. Es greift schnell an, wird aber bald wieder zerstört; daher tritt seine Wirkung sehr rasch auf, um auch bald wieder zu schwinden, während die der Digitalis erst später einsetzt und länger anhält. Vom Standpunkt des Arztes aus könnte man hier vielleicht von therapeutischer und toxischer Kumulation sprechen.

Daß Digitalis bei einem gesunden Herzen bei völlig kompensiertem Kreislauf, so auch bei kompensierten Vitien, keine Wirkung ausübt, ist allgemein bekannt. Daher ist es nutzlos, hier Digitalis zu verordnen. Über die Ursachen, welche ein Herz zugleich mit dem Beginn der Insuffizienz digitalisempfindlich werden lassen, ist man sich freilich noch wenig im klaren, man dachte an die Umstellung des Stoffwechsels im Herzen, an die Verschiebung des Ionengleichgewichts und die Zunahme der Milchsäure.

Die pharmakologische und klinische Digitalisforschung, wie wir sie eben kurz skizzierten, hatte bisher fast ausschließlich die Blätter und Zubereitungen der Digitalis purpurea, des roten Fingerhuts, zum Gegenstand. Um so überraschender mußte es wirken, als Stoll und Kreis bei der Untersuchung des gelben Fingerhuts, der Digitalis lanata, zu neuen Reinglykosiden und damit zu chemischen Vorstellungen gelangten, welche auch unser bisheriges Wissen über die Chemie der Purpureaglykoside beträchtlich modifizieren. Sie fanden nämlich als das wirksame Prinzip der Digitalis lanata drei nahverwandte Glykoside, das Digilanid A, B und C, welche isomorph kristallisieren und aus dem Gesamtpräparat nur durch ein besonderes physikalisches Trennungsverfahren isoliert werden konnten.

Diese gleichartige Kristallisation der Digilanide beruht auf einer weitgehenden Analogie im chemischen Aufbau: Alle drei Digilanide enthalten nämlich die gleichen Zuckermoleküle, 3 Mol Digitoxose und 1 Mol Glukose sowie eine Acetylgruppe. Die Digilanide sind also zuckerreicher als alle bisher bekannten Herzglykoside; von den Purpureaglykosiden unterscheiden sie sich weiter noch scharf durch ihre Acetylgruppe. Schon dadurch war es wahrscheinlich, daß die bis dahin bekannten Digitalis-Reinstoffe nicht die ursprünglich in der Pflanze vorhandenen Glykoside seien, sondern Spaltprodukte, die erst bei nicht schonender Verarbeitung entstehen. In der Tat konnte Stoll aus den drei Digilaniden durch gelinde alkalische Hydrolyse die Acetylgruppe und durch weiteren enzymatischen Abbau 1 Mol Glukose abspalten; und er erhielt so aus dem Digilanid A das aus der Digitalis purpurea bekannte Digitoxin, aus dem Digilanid B das ebenso bekannte Gitoxin und aus dem Digilanid C das von Smith als Lanataglykosid beschriebene Digoxin. Endlich konnte Stoll aus Purpureablättern das von ihm so genannte Purpureaglykosid A isolieren, das mit dem Desacetyldigilanid A identisch ist und beim enzymatischen Abbau der Glukosegruppe wiederum in Digitoxin übergeht. So war nicht nur eine ganze Reihe neuer Glykoside entdeckt, sondern auch ihr Zusammenhang mit der älteren Digitalisforschung lückenlos klargestellt. Dieser „Stammbaum der Digitalisstoffe" zeigte zugleich, daß die Therapie bislang nur mit Abbauprodukten gearbeitet hatte, jedoch nie mit den reinen genuinen Glykosiden der Digitalis.

Für einen solchen Versuch hat Rothlin die weiteren Grundlagen gelegt, indem er die Digilanide pharmakologisch untersuchte. Sie zeigten einzeln und als Gemisch alle die bekannten Kardinalwirkungen der Digitalis; ihre Toxizität beträgt etwa 400 FD. bzw. 3 KE. pro Milligramm und liegt damit in der Größenordnung des Digitoxins. In der Haftfestigkeit bzw. der Kumulation unterscheiden sie sich deutlich voneinander, und zwar ist Digilanid B leichter auswaschbar als A und dieses leichter als Digilanid C.

Das Gesamtpräparat Digilanid setzt sich also zusammen aus drei verschiedenen, stärker und schwächer kumulierenden Glykosiden, und zwar enthält es sie in den gleichen natürlichen Mengenverhältnissen wie die Digitalispflanze; dadurch besitzt es nicht nur eine äußere, sondern auch wegen der verschiedenen Wirkungsweise der Komponenten eine bemerkenswerte innere Ähnlichkeit mit dem Digitalis-Infus. Angesichts dieser chemischen und pharmakologischen Besonderheit erschien es uns als eine lohnende Aufgabe, das Digilanid in möglichst großem Umfang klinisch zu erproben und festzustellen, was die Therapie für Gewinn aus den neuen Glykosiden ziehen kann.

Bevor wir über unsere Versuche mit Digilanid im einzelnen berichten, möchten wir kurz den Rahmen zeichnen, in den sich jegliche Digitalistherapie an unserer Klinik einfügen muß. Es ist wohl nicht falsch zu sagen, daß sich bei uns das größte Herzmaterial Deutschlands befindet. Die Patienten bleiben bei uns nur eine fest umschriebene Zeit von 4—6, höchstens 8 Wochen. Da die Patienten, sobald sie entwässert sind, möglichst auch noch baden sollen, können wir in den schwereren Fällen meist nicht auf Diuretika, wie Salyrgan und Deriphyllin, ver-

zichten. Letzteres ist ein Theophyllin-Oxyamin, das im klinischen Gebrauch besonders angenehm ist, weil die akute Blutdruckherabsetzung speziell nach Injektion unterbleibt. Früher gaben wir allen schwer dekompensierten Patienten und denen, die unter starker Dyspnoe litten, möglichst Strophanthin, um sie dann kurz vor der Entlassung auf Digitalis umzuschulen. Allen anderen gaben wir Digitalis-purpurea-Präparate, gern das Verodigen, das allerdings öfter Beschwerden von seiten des Magens macht. Dekompensierten Kranken verschreiben wir für den Anfang strenge Bettruhe bei 2—3—4 Carelltagen. Auch bekommen diese Patienten und solche, die an der Grenze der Dekompensation stehen, eine Diät mit einer Kochsalzeinschränkung von 4 g täglich. Am zweiten oder dritten Tag beginnen wir mit der Digitalisbehandlung. Wie sich diese durch den Gebrauch des Digilanid geändert hat — auch hinsichtlich der Grenze zwischen Strophanthin und Digilanid — und wie wir seine verschiedenen Formen anwenden, das sei im folgenden auf Grund einer Übersicht über mehr als 300 Fälle dargelegt.

Anfangs stand uns das Präparat nur in Lösung, in dragierten Tabletten und in Zäpfchen zur Verfügung, später kamen noch Ampullen hinzu; die einzelnen Formen haben folgenden Glykosidgehalt:

1 ccm Lösung = 30 Tropfen . . .	= 0,5	mg Digilanid
1 Tablette	= 0,25	mg „
1 Zäpfchen	= 0,5	mg „
2-ccm-Ampullen	= 0,4	mg „
4-ccm-Ampullen	= 0,8	mg „

Wir versuchten also zuerst das Digilanid per os in solchen Fällen, wo wir sonst Digitalis oral anwandten, und begannen hier in Anlehnung an Hochrein und Lechleitner mit 3mal 25 oder 3mal 20 Tropfen im Tag. Diese wurden 3—4 Tage lang verabfolgt, je nach der Schwere und Zuträglichkeit des Falles. Wir konnten uns bald davon überzeugen, daß die Wirkung rascher eintritt als bei den Purpureapräparaten; objektiv zeigt sie sich meist schon nach 2—3 Tagen am Rückgang der Pulsfrequenz und an der Diurese. Die Patienten berichten, daß ihnen das Atmen leichter fällt und daß sie sich im ganzen wohler fühlen; gerade Herzkranke sind ja psychisch oft recht schwierig, sie sind depressiv, fürchten das kommende oder zunehmende Wasser und leben in der Sorge, sie könnten im Leben ihre Aufgabe nicht mehr erfüllen. Entsprechend dem Ausmaß der Pulssenkung und dem Eintreten der Diurese bauten wir dann die größeren Anfangsdosen ab, indem wir auf eine Tagesdosis von 3mal 15 Tropfen oder 3 Tabletten übergingen und dabei 2—3 Wochen blieben. War damit die Kompensation erzielt, so trachteten wir, auf einer Dosis von 3mal oder 2mal 10 Tropfen stehenzubleiben. Diese kleinen Mengen, ja auch tägliche Gaben von nur 1 Tablette haben sich in vielen Fällen zur Erhaltung des Kreislaufgleichgewichts als ausreichend erwiesen. Als Beispiel diene folgender Fall:

Fall 1. 27jährige Hausfrau. Diagnose: Mitralinsuffizienz und -stenose. Arrhythmia absoluta. Die Patientin kam mit einer leichten Leberstauung herein. Bei der Aufnahme bestand eine Tachykardie von 160 Pulsen am Herzen, an der Radialis 96 Pulse. Patientin bekam nach 2 Carelltagen in den ersten 3 Tagen 3mal 25 Tropfen Digilanid. Der Herzschlag sank auf 96, Puls 96. Der Puls war besser gefüllt und das Befinden der Patientin

besserte sich ganz erheblich. Dann gingen wir in der Dosierung auf 3mal 15 Tropfen und blieben hierbei mehr als 3 Wochen, um die Patientin mit einer Tagesdosis von 2mal 10 Tropfen gut kompensiert zu entlassen. Der Puls sank auf 60, blieb aber unregelmäßig.

Weiter gewannen wir bald den Eindruck, daß Digilanid per os sehr gut vertragen wird. In der Tat fanden wir bei der Durchsicht von 300 Krankengeschichten nur 4 Fälle, wo unter Digilanid Beschwerden, wie Übelkeit und Erbrechen, auftraten. Einer dieser Patienten hatte auch schon andere Digitaliszubereitungen nicht vertragen, und es ist wohl anzunehmen, daß alle 4 Patienten gegen Digitalis schlechthin überempfindlich waren, da selbst kleine Dosen Nebenwirkungen auslösten. Wir sind daher der Ansicht, daß Digilanid an Verträglichkeit die älteren Digitalispräparate übertrifft.

Das führte uns dazu, die rektale Digitaliszufuhr einzuschränken, zumal sie bei den Kranken und dem Pflegepersonal ohnehin wenig beliebt ist. Wir hatten sie bislang fast bei allen Patienten mit Leberstauung geübt, da hier gewöhnlich eine Stauungsgastritis besteht und orale Arzneigaben schlechter verträglich und weniger wirksam sind. Das Digilanid fanden wir — übereinstimmend mit Hochrein — per os auch bei Stauungsgastritiden gut verträglich, so daß wir die Suppositorienform nur noch bei schwerer Leberstauung anwandten. Die Dosierung der Zäpfchen zeigt nachstehender Fall:

Fall 2. 59jährige Frau. Diagnose: Dekompensierte Mitralinsuffizienz und -stenose. Bei der Aufnahme starke Ödeme an den Beinen. Anasarka an Oberschenkeln und Gesäß, Leber handbreit über dem Rippenbogen; es besteht leichter Aszites, in der Lunge eine Stauungsbronchitis.

Die Patientin bekam 3 Milchtage und vom 2. Tag ab 2 Digilanid-Zäpfchen (siehe Bild 1). Am 7. und 11. Tag stießen wir mit Salyrgan nach.

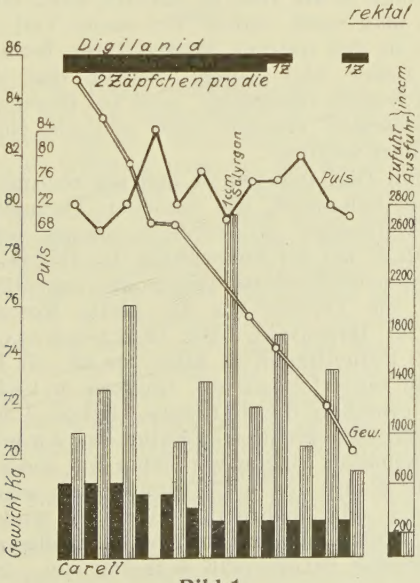

Bild 1.

Vom 9. Tage an verordneten wir täglich nur noch 1 Zäpfchen, da der Puls bis auf 72 gesunken war, und mußten am 10. und 11. Tag aussetzen, da eine Bigeminie auftrat. Die Patientin bekam über 5 Wochen täglich 1 Zäpfchen und mehrmals Salyrgan intravenös. Sie verlor in dieser Zeit fast 40 Pfund an Gewicht; allerdings trat in der letzten Woche eine Arrhythmia absoluta auf, wie auch das Elektrokardiogramm zeigte; die Pulsfrequenz betrug 60. Nach 6 Wochen konnte die Patientin völlig kompensiert bei gutem Wohlbefinden entlassen werden.

Es konnte einige Male beobachtet werden, daß nach etwa einer Woche eine Bigeminie auftrat, die aber bald verschwand, wenn man das Digilanid 1—2 Tage absetzte und dann mit kleineren Dosen fortfuhr. Gewiß ist das die Folge einer zu hohen Dosierung gewesen.

Bei schwer dekompensierten Patienten kamen wir nicht immer ohne Salyrgan aus. Wir vermeiden aber das Salyrgan, bevor wir Digitalis verordnet haben, denn der diuretische Effekt ist bei einem gut durchdigitalisierten Herzen weitaus besser als beim unvorbehandelten.

Um die Wasserausschwemmung aus den Geweben zu verstärken, gaben wir früher unseren Patienten zur Säuerung noch Ammoniumchlorid; seit dem Digilanid konnten wir das Ammoniumchlorid fortlassen, was uns um so erwünschter ist, als es doch den Magen erheblich belastet.

Bei Patienten mit gleichzeitigen Stauungen in der Pleura, Leber und den unteren Extremitäten sieht man in der Regel zuerst die letzteren schwinden, dann erst das Pleuratranssudat und zuletzt die Leberschwellung. Der Rückgang der Leber erfolgt um so langsamer, je stärker sie schon zirrhotisch verändert ist; eine reine Stauung läßt sich günstig und schnell beeinflussen. Warum mit geradezu erstaunlicher Sicherheit diese Folge in der Diurese eintritt, kann man wohl genau so wenig sagen, wie man weiß, warum bei einem Teil der Patienten die Stauung sich erst in den unteren Extremitäten bemerkbar macht, bei den anderen in Leber oder Lunge. Sicher sind die Kranken mit Stauungen in den Beinen begünstigt, weil bei ihnen das Versagen der Herzkraft am leichtesten erkannt wird und sie eher der ärztlichen Behandlung zugeführt werden.

Hatten wir mit Digilanid per os und per rectum schon eine ganze Anzahl von Fällen behandelt, die mancher Therapeut für die intravenöse Strophanthintherapie in Anspruch nehmen würde, so war dies in noch höherem Maße bei der Anwendung der Digilanid-Ampullen der Fall. Bemerkenswerterweise liegen die parenteralen Dosen sehr nahe den oralen, ein Zeichen für die glatte Resorption der reinen Lanataglykoside im Darmtrakt. Mit intravenösen Injektionen behandelten wir 21 Patientinnen im Alter von 33—57 Jahren. Wir gaben sie von vornherein nicht fortlaufend, sondern in kleinen Serien: Nach 1—2 Carelltagen erhielten die Patienten täglich 1 Ampulle zu 4 ccm während 3—4 Tagen. (In vereinzelten Fällen, wo wir mit großer Digitalisempfindlichkeit rechneten, fingen wir lieber mit einer Dosis von 2 ccm an.) Es folgte eine Pause von 5—7 Tagen; dann wiederholten wir den gleichen Turnus ein- oder mehrmals. Auf Herz und Kreislauf wirken die intravenösen Digilanid-Gaben grundsätzlich ebenso wie die oralen, nur tritt ihre Wirkung naturgemäß schneller ein. So sieht man eine

subjektive Besserung oft schon nach einigen Stunden, die Diurese beginnt meist nach 8—10 Stunden.

Fall 3. 58 Jahre. Diagnose: Mitralinsuffizienz, Arrhythmia absoluta. Es bestanden Ödeme an den Beinen. Die Leber überragte drei Querfinger den Rippenbogen. Wir gaben in den ersten 3 Tagen je 4 ccm intravenös; schon nach 8—10 Stunden war eine gut einsetzende Diurese zu beobachten. Dann setzten wir die Patientin auf rektale Dosierung um und konnten sie gut kompensiert bei einer Pulsfrequenz von 68 entlassen. Den genaueren Verlauf dieses Falles zeigt Bild 2.

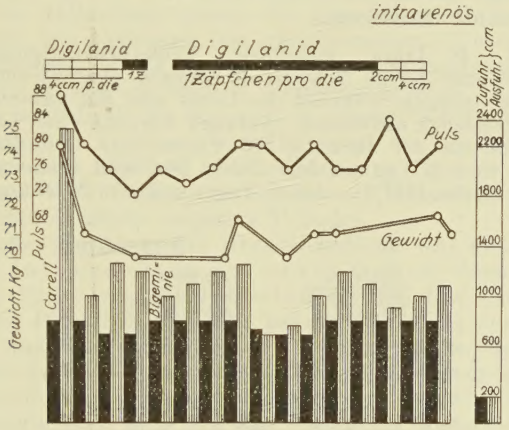

Bild 2.

Von besonderem Wert erscheint es uns, daß die Digilanid-Ampullen sich nicht nur zur intravenösen, sondern auch zur intramuskulären Injektion eignen. Man denke an die Fälle in der Praxis, wo man eine schnelle Wirkung wünscht, die intravenöse Injektion aber sogar dem geübtesten Arzt durch technische Schwierigkeiten versagt bleibt, weil selbst die Venen an der Hand keine Möglichkeit bieten, wie oft gerade bei adipösen Patienten. Weiter erinnern wir an die Fälle mit einer frischen Apoplexie und an die Patienten, die zu multiplen Embolien neigen; hier sind intravenöse Injektionen sogar kontraindiziert. Ebenso bevorzugen wir bei Flimmertachykardien intramuskuläre Gaben, um die Stoßwirkung der intravenösen auf das Herz zu vermeiden. In all diesen Fällen waren wir dankbar, die Digilanid-Ampullen auch intramuskulär anwenden zu können. Wir haben sie tief intraglutäal gespritzt, also an der üblichen Stelle in den oberen äußeren Quadranten des Glutäus, und können feststellen, daß die Injektion gut vertragen wird. Empfindliche Patienten verspüren in der ersten halben Stunde bis zu einer Stunde ein leichtes Brennen; Zeichen von örtlicher Gewebsreizung haben wir nie gesehen. Bei adipösen Frauen ist darauf zu achten, daß die Nadel lang genug ist, und man nicht versehentlich in das Fettgewebe spritzt, statt wirklich den Muskel zu treffen.

Die beste intramuskuläre Dosierung ist 2mal täglich 2 ccm, auch gaben wir öfter 4 ccm auf einmal, seltener nur 2 ccm pro die. Bei einer Tagesdosis von 2mal 2 ccm bzw. 1mal 4 ccm blieben wir 4 Tage. Dann machten wir eine Pause von 5 Tagen. In der Stärke der Diurese konnten wir nun manchmal einen Unterschied zwischen intramuskulärer und intravenöser Darreichung beobachten. Wohl trat die Diurese bei letzterer schneller auf, nämlich nach 8—10 Stunden gegenüber 20 bis 24 Stunden nach intramuskulärer Injektion. Begann nach einigen Tagen die Diurese zu sinken und der Puls zu steigen, so daß neue Digitalisgaben angezeigt waren, so wiederholten wir an 4 aufeinanderfolgenden Tagen den Zyklus von 4 ccm.

Fall 4. 48 Jahre. Diagnose: Myokardschädigung, Arrhythmia absoluta. Patientin wurde schwer dyspnoisch eingewiesen. Es bestand eine pulmonale Stauung, während die Leber und die unteren Extremitäten keine Stauungszeichen aufwiesen. Anfangs bestand eine Tachykardie von 158 am Herzen, an der Radialis 128 Pulsschläge. Die Patientin bekam Bettruhe und vom 2. Tag an 2mal 2 ccm Digilanid intramuskulär 4 Tage hintereinander (siehe Bild 3). Am 3. Tag wurde ein Milchtag eingeschoben;

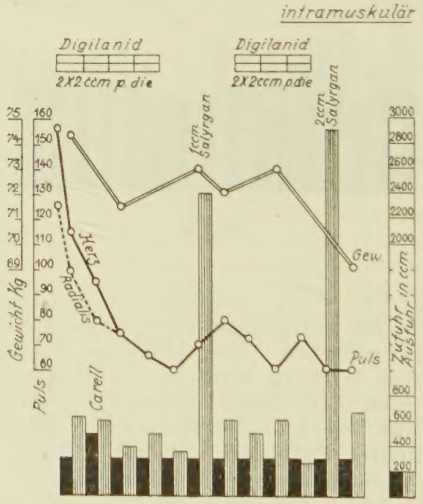

Bild 3.

am 6. Tag 1 ccm Salyrgan intravenös mit Traubenzucker. Der Puls sank während der Digilanid-Behandlung bis auf 60 und stieg nach dem Weglassen langsam wieder, so daß eine wiederholte Injektionsserie nach 4 Tagen am vorteilhaftesten erschien.

Sehr gut sind nach unserer Erfahrung die Flimmertachykardien zu beeinflussen; bei Pulssenkung lassen auch die frustranen Kontraktionen nach, so daß sich nachher Herzschlag und Puls in der Frequenz decken.

Zur Beurteilung der Reizleitung diente uns in diesen Fällen und in solchen mit perpetueller Arrhythmie das Elektrokardiogramm. Nach Wenckebach erschwert Digitalis die Überleitung vom Vorhof zur Kammer. So konnten wir dreimal eine Wiederherstellung des normalen Sinusrhythmus beobachten, wo vorher eine Arrhythmia absoluta bestanden hatte. Wir versuchten, den Puls bis auf ungefähr 60 zu drücken. Bei allen 3 Fällen gaben wir die Dosen per os, aber das ist natürlich nur möglich, wenn die absolute Arrhythmie erst kurze Zeit besteht. Ein Umschlagen der T-Zacke in die negative Form, wie es die Amerikaner nach Digitalis beschreiben, konnten wir unter Digilanid nicht beobachten. Allerdings gaben die Amerikaner die dort üblichen hohen Dosen, die den toxischen fast gleichkommen. Unsere therapeutischen Digitalisdosen vermögen das Elektrokardiogramm kaum zu beeinflussen, wie ja auch zahlreiche Versuche ergeben haben. In den letzten Monaten machte G. Hammann an unserer Klinik Versuche mit großen Digitalisgaben in Form von Digipurat bis täglich 0.4—0.5 g: bei dieser sonst nicht üblichen hohen Dosierung fand er im Elektrokardiogramm nur in 2 Fällen ein negatives ST-Intervall, in keinem Falle dagegen eine deutliche negative T-Zacke.

Ein kritischer Punkt in der Herzbehandlung war bisher die Umstellung von intravenösen auf orale Gaben, denn sie war bei den schwereren Fällen meist gleichbedeutend mit dem Übergang vom Strophanthin zur Digitalis. Da man bekanntlich nicht von dem einen Mittel auf das andere schließen kann — schon wegen der ganz verschiedenen Kumulation —, mußte also bei jedem Kranken zuerst die richtige Strophanthindosis, dann die günstigste Digitalisdosis ermittelt und ihre Verträglichkeit bei längerer Einnahme festgestellt werden. Das Digilanid gibt uns die Möglichkeit, auch schwere Fälle mit einem und demselben Präparat durchzubehandeln, was der Therapie zweifellos eine größere Sicherheit gibt. Von der Art des Falles und dem Zeitpunkt der Umstellung machten wir es abhängig, ob wir nach den Digilanid-Injektionen einige rektale Gaben einschalteten oder unmittelbar auf die orale Zufuhr übergingen. Bei dieser Umstellung von der parenteralen zur oralen Digilanid-Behandlung haben wir nie Schwierigkeiten erlebt, sie wurde immer gut vertragen. Nicht zuletzt erleichtert es auch dem Hausarzt seine Aufgabe, wenn der Patient aus dem Krankenhaus mit einem Herzmittel zurückkommt, das gemäß dem Bedürfnis der Praxis per os genommen werden kann, und wenn er darauf nicht erst im letzten Augenblick, sondern in längerer klinischer Beobachtung eingestellt wurde.

Zum Schluß bedarf es noch eines Hinweises auf die Frage der Kumulation und auf das Verhältnis zum Strophanthin. Mit seiner schnellen Wirkung steht das Digilanid zwar in der Mitte zwischen Digitalis und Strophanthin, hinsichtlich der Kumulation gleicht es aber mehr den Digitalispräparaten, was Rothlin bereits der pharmakologischen Analyse entnommen hat. Das ist für die Mehrzahl der Fälle ein Vorzug gegenüber der schnell vergehenden Strophanthinwirkung, zumal die Kumulation des Digilanid nicht so stark ist, daß sie bald Überdosierungszeichen auslöst. Immerhin müßte man mit ihr rechnen, wenn man etwa einem Digilanid-vorbehandelten Kranken Strophanthin geben

wollte. Schon aus diesem Grunde behalten wir uns solche Patienten, bei denen man das Schlimmste befürchtet, möglichst immer noch für das Strophanthin vor, da sonst die kumulierende Wirkung der Digitalis uns dessen kühne Dosierung verbaut. Denn das ist der Vorzug des Strophanthins, daß es schneller auf den Herzmuskel wirkt als alle Digitalispräparate, allerdings ist seine Wirkung auch von kürzerer Dauer.

In den Fällen hingegen, die nicht so bedrohlich aussehen, wo aber die schweren subjektiven Beschwerden, wie starke Dyspnoe, starkes Herzklopfen, die Patienten belästigen, benutzen wir gern die intravenöse Digilanidgabe, die nach kurzer Zeit den Patienten eine auffallende Linderung verschafft. Eine starre Grenze zwischen Strophanthin und Digilanid kann man nicht ziehen. Uns ging es hier ähnlich wie Bertheau, der die Indikationen für Digilanid um so weiter steckte, je mehr er mit dem Präparat vertraut war. In zahlreichen Grenzfällen wird sich der eine Therapeut zum einen, der andere nach seiner Neigung zum anderen wenden. Am wichtigsten ist es aber wohl, daß der Arzt aus der Vielzahl der Herzmittel einige Präparate wirklich genau kennt. Wenn es nur wenige sind, so wird er jedes in seiner Wirkungsweise und therapeutischen Breite um so besser kennen und es aus eigener Erfahrung bei seinen Kranken individuell anwenden können. Im Digilanid haben wir nur ein Medikament, das sich durch seine breiteren Anwendungsmöglichkeiten auszeichnet: Es wirkt schneller als die älteren Digitalispräparate; per os wird es selbst bei Stauungsgastritis gut vertragen, auch rektal kann es gegeben werden, in Ampullenform kann man es nicht nur intravenös, sondern auch intramuskulär ohne jedes Bedenken injizieren. Das ermöglicht — wenn man von den ganz schweren Fällen absieht, wo Strophanthin unersetzbar ist — eine zielsichere Herzbehandlung mit Digilanid ohne Wechsel des Präparates. Außerdem bedeutet es gewiß einen großen Fortschritt in der gesamten Herztherapie, ein intramuskulär injizierbares Digitalispräparat zur Hand zu haben.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, allen meinen akademischen Lehrern meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Eine besonders angenehme Pflicht ist es mir, meinem verehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Werner Lueg, für die Überlassung des Themas und vor allem für die jederzeit gern gegebenen Ratschläge bei der Ausführung der Arbeit zu danken. Ebenso bin ich Herrn Prof. Reinwein zu größtem Dank verpflichtet für das freundlicherweise übernommene Referat.

Literaturangaben.

1. Bertheau, Klinische Erfahrungen mit Digilanid. D. m. W. 1934, Nr. 40, S. 1504. — 2. v. Domarus, Diagnose und Therapie der Herz- und Gefäßkrankheiten. Med. Welt 1934, Nr. 21, S. 717 und Nr. 22, S. 765. — 3. v. Felsenbrunn, Über intravenöse Digilanid-Therapie. M. m. W. 1934, Nr. 25, S. 944. — 4. Hochrein und Lechleitner, Zur Klinik der Digitaliswirkung. Erfahrungen mit dem Digitalispräparat Digilanid. M. m. W. 1933, Nr. 19, S. 727. — 5. Janson, Digilanid, ein neues Herzmittel. Z. Kreislaufforschg. 1934, H. 13, S. 463. / Klinische und ambulante Erfahrungen mit

Digilanid, dem neuen Digitalispräparat Sandoz. Ther. Gegenw. 1934, H. 1, S. 45. — 6. Rothlin, Zur Pharmakologie des Digilanid. M. m. W. 1933, Nr. 19, S. 726. — 7. Stoll und Kreis, Über genuine Digitalisglukoside. M. m. W. 1933, Nr. 19, S. 723. — 8. Kobert, Über die wirksamen Bestandteile und die Verordnungsweise der Digitalis. M. m. W. 1912, S. 1864. — 9. Mitteilungen zur Geschichte der Medizin und Naturwissenschaften, 1930, S. 125/126. — 10. La Roche, Grundlagen und Ergebnisse der Digitalistherapie. Zum 25jähr. Jubiläum des Digalen „Roche" 1904/1929. — 11. Weese, Digitalisdosierung. D. m. W. 1931, Nr. 15. — 12. Meyer-Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie. — 13. Edens, Die Digitalisbehandlung. Berlin u. Wien 1916, Urban & Schwarzenberg. — 14. Lendle, Die extrakardialen Digitaliswirkungen in der Therapie. Fortschr. Ther. 1934, H. 5, S. 274. — 15. Hammann, Zur Frage der prognostischen Bedeutung der negativen T-Zacke im Elektrokardiogramm. Inaug.-Diss. Gießen 1934.

Lebenslauf.

Am 20. Oktober 1903 bin ich als Tochter des Kaufmanns Emil Nieten und seiner Frau Maria, geb. Nieten, beide evangelischer Konfession, in Duisburg geboren.

Von Ostern 1910 bis Ostern 1923 besuchte ich in Duisburg das Lyzeum mit anschließender Studienanstalt und bestand dort die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1924 studierte ich in München Literatur- und Kunstgeschichte. Nach dem Tode meines Vaters trat ich Ostern 1925 in das Lehrerinnenseminar in Duisburg-Ruhrort ein und bestand dort Ostern 1926 mein Examen als Lehramtskandidatin.

Im Sommersemester 1926 begann ich mein medizinisches Studium in Marburg und machte dort nach 4 Semestern das Physikum. Nach einem Studium von weiteren 6 Semestern in Kiel, Freiburg, Wien und Bonn bestand ich am 10. Juli 1931 in Bonn mein medizinisches Staatsexamen mit der Gesamtnote „gut".

Vom 1. August 1931 bis zum 1. August 1932 war ich als Medizinalpraktikantin an der Inneren Abteilung des evangelischen Krankenhauses Bethesda in Duisburg unter Herrn Prof. Denecke beschäftigt. Am 1. August 1932 erhielt ich vom Preußischen Staatsministerium meine Approbation als Arzt. Seit dem September 1932 arbeite ich als Volontärin an dem Konitzkystift der Stadt Bad-Nauheim (Chefarzt: Prof. Dr. W. Lueg). Bis zum November 1933 arbeitete ich am William-G.-Kerckhoff-Institut ebenfalls unter Herrn Prof. Lueg. Seit dem 1. August 1933 bin ich als Assistentin am Konitzkystift angestellt.